

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

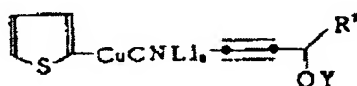
PRODUCTION OF alpha,beta-SUBSTITUTED CYCLOPENTANONE DERIVATIVE

Patent number: JP1228933
Publication date: 1989-09-12
Inventor: SATOU FUMIE; others: 02
Applicant: FUMIE SATOU; others: 01
Classification:
 - international: C07C49/493; C07C45/61; C07C49/703; C07C177/00; C07D309/12; C07F7/18
 - european:
Application number: JP19880057019 19880310
Priority number(s):

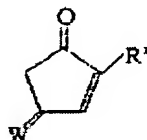
Abstract of JP1228933

PURPOSE: To obtain the subject compound useful as prostaglandins or an intermediate therefor in high yield using an inexpensive raw material by carrying out continuous reaction of two components of a specific mixed complex used as a nucleophilic reagent with an alpha-substituted cyclopentenone derivative.

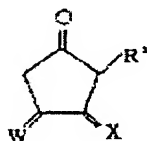
CONSTITUTION: A complex expressed by formula I ($R^{<2>}$ is 1-10C substituted or unsubstituted alkyl or phenyl; Y is protecting group of hydroxyl group; the bond containing the dotted line represents single, double or triple bond) as a nucleophilic reagent is reacted with an alpha-rsubstituted cyclopentenone derivative expressed by formula II [W is (alpha-OZ, beta-H) or (alpha-H, beta-OZ); Z is protecting group of hydroxyl group; $R^{<1>}$ is 1-15C alkyl, alkenyl or alkynyl], preferably at -80-0 deg.C to afford the aimed compound expressed by formula III [X is (alpha-H, formula IV) when W is (alpha-OZ, beta-H) and X is formula V, beta-H) when W is (alpha-H, beta-OZ)].



I



II



III



IV



V

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑮ Int.Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)9月12日

C 07 C 49/493

7188-4H

45/61

49/703

7188-4H

177/00

1 0 4

T-7419-4H

C 07 D 309/12

7375-4C

C 07 F 7/18

A-8018-4H 審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 α , β -置換シクロペンタノン誘導体の製造法

⑰ 特 願 昭63-57019

⑱ 出 願 昭63(1988)3月10日

⑲ 発 明 者 佐 藤 史 衛 神奈川県藤沢市鵠沼東3-1-219

⑲ 発 明 者 新 井 和 孝 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑲ 発 明 者 宮 地 克 明 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑳ 出 願 人 佐 藤 史 衛 神奈川県藤沢市鵠沼東3-1-219

㉑ 出 願 人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

㉒ 代 理 人 弁理士 小島 隆司

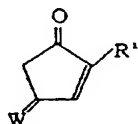
明 細 書

1. 発明の名称

α , β -置換シクロペンタノン誘導体の製造法

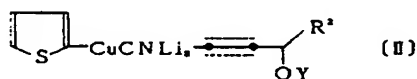
2. 特許請求の範囲

1. 一般式(I)



(I)

(但し、式中Wは(α -OZ, β -H)又は(α -H, β -OZ)、Zは水酸基の保護基を示す。また、 R^1 は炭素数1~15の置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基を示す。)で表される α -置換シクロペンタノン誘導体と、一般式(II)

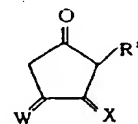


(II)

(但し、式中 R^2 は炭素数1~10の置換もしくは

は無置換のアルキル基又は置換もしくは未置換のフェニル基、Yは水酸基の保護基、 $\bullet\bullet\bullet$ は一重結合、二重結合又は三重結合を示す。)

で表される求核試剤とを反応させることを特徴とする一般式(III)



(III)

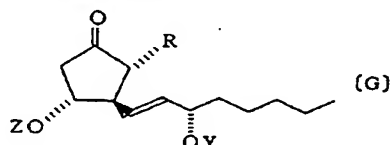
(但し、式中Wは前記と同じ意味を示すが、Wが(α -OZ, β -H)の時、Xは(α -H, β - $\bullet\bullet\bullet$ -C(R²)-OY)であり、Wが(α -H, β -OZ)の時、Xは(α - $\bullet\bullet\bullet$ -C(R²)-OY, β -H)である。Z, R^1 , R^2 及び $\bullet\bullet\bullet$ は前記と同じ意味を示す。)で表わされる α , β -置換シクロペンタノン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

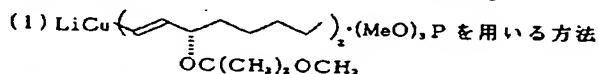
本発明は、医薬品或いはその中間体、特に強力な生理活性で知られたプロスタグランジン類或いはその中間体として有用な α , β -置換シクロペンタノン誘導体の製造法に関する。

例えば、プロスタグランジン類及びその合成中間体として下記一般式 (G)

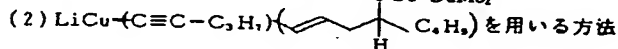


中間体(A): $R=CH_2CH=CH_2$, $Z=Y=Si^tBuMe_2$

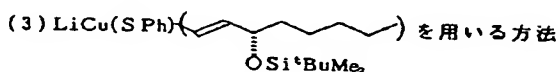
このため、この種の型の反応に対しては各種の求核試剤が提案されている。例えば、上式で使用した求核試剤 $\text{Li}^+[\text{Al}^-\text{Me}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}_2)]$ の代わりに、



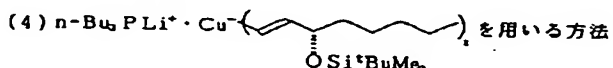
[ケー・ジー・ウンチラ、ジャーナル・アメリカン・ケミカル・ソサイヤティ(K・G・Untch, J. Am. Chem. Soc.), 94, 7828 (1972)].



[アール・パッポー、ピー・ダブリュー・コリンズ、テトラヘドロン・レターズ(R. Pappo, P. W. Collins, Tetrahedron Lett.), 4217 (1975)].



(黒住ら, ケミカル・ファーマスーチカル・ブルチン(Chem. Pharm. Bull.), 35, 1102 (1982))及び



The reaction scheme shows the conversion of a cyclopentenone derivative to a bicyclic ketone. The starting material is a cyclopentenone with a THPO group and a long chain ending in a CO₂THP group. It reacts with Li⁺ [A₂-Me₃] and a long chain ketone derivative to form a bicyclic ketone product.

プロスタグランジンE型

(シー・ジェー・シー、ジャーナル・アメリカン・ケミカル・ソサイヤティ(C. J. Sih, J. Am. Chem. Soc.), 97, 865(1975))などがある。

しかしながら、これらの方法でもいずれもプロスタグランジン類の収率が低く、せいぜい50~60%程度が最大で、通常はそれ以下の収率であった。

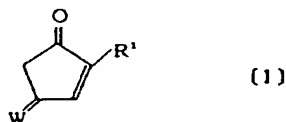
この種の反応では使用する原料が非常に高価であるから、この反応段階で収率が低いことは二成分反応における大きな問題点である。更に、前記(1)、(4)の方法では求核試剤中のアルキル鎖は1/2しか有効でないため、高価なアルキル鎖部分を最大でも1/2×(収率)の範囲でしか活用できない点や、これらの方法のなかで比較的収率の良い(3)や(4)の方法は、ホスフィンやチオールを使用するため、これらの毒性やこれらと生成物を分離するのに非常に手間がかかるといった問題があった。

本発明は前記のような問題点を克服し、プロス

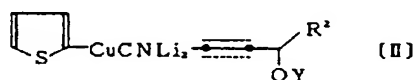
タグランジン類或いはその合成中間体を高収率でしかも安価に製造する二成分反応方法を完成することを目的としてなされたものである。

課題を解決するための手段

本発明者らは上記目的を達成するための鋭意検討を進めた結果、一般式(1)

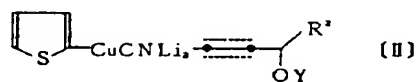


で表される α -置換シクロペンテノン誘導体に対し、求核試剤としてリチウム2-チエニルシアノ銅(1)錯体【ビー・エッチ・リップシャツラ、テトラヘドロン・レターズ(B. H. Lipshutz, Tetrahedron Lett.) 28, 945(1987)】と有機リチウム試剤との混合錯体、即ち一般式(II)



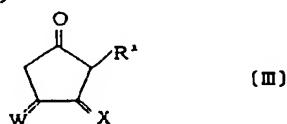
で表わされる求核試剤を使用すると、所謂二成分反応が円滑に進行し、高収率で一般式(III)

(但し、式中Wは(α -OZ, β -H)又は(α -H, β -OZ)、Zは水酸基の保護基を示す。また、R¹は炭素数1~15の置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基を示す。)で表される α -置換シクロペンテノン誘導体と、一般式(II)

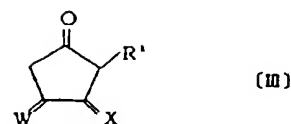


(但し、式中R²は炭素数1~10の置換もしくは未置換のアルキル基又は置換もしくは未置換のフェニル基、Yは水酸基の保護基、 \equiv は一重結合、二重結合又は三重結合を示す。)

で表される求核試剤とを反応させることを特徴とする一般式(III)



(但し、式中Wは前記と同じ意味を示すが、Wが(α -OZ, β -H)の時、Xは(α -H, β - \equiv R² OY)

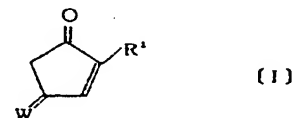


で表わされる目的物 α 、 β -置換シクロペンタノン誘導体が得られることを知見した。

この場合、この混合錯体がエノンに対し、共役付加反応することは知られているが、従来の求核試剤ではエノンに対し共役付加反応するものでも二成分反応に適用した場合、通常反応は殆んど進行せず、収率は0である。上記文献中にも、収率の低いプロスタグランジン類の合成例が僅かに認められるに過ぎないものであるが、この混合錯体を用いてプロスタグランジン類或いはその合成中間体を目的とした本発明の二成分反応を行うと、高収率で目的物質が得られることは、予期に反した本発明者らの新知見である。

従って、本発明は

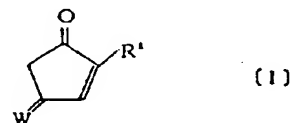
一般式(1)



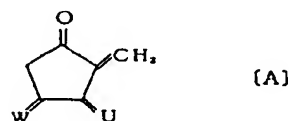
であり、Wが(α -H, β -OZ)の時、Xは(α - \equiv R², β -H)である。Z、R¹、R²及び \equiv は前記と同じ意味を示す。)で表わされる α 、 β -置換シクロペンタノン誘導体の製造法を提供する。

以下、本発明につき更に詳しく説明する。

本発明の α 、 β -置換シクロペンタノン誘導体の製造法において、第1の出発原料である一般式(1)



で表される α -置換シクロペンテノン誘導体は既知の化合物であり、各種の方法で製造できる。例えば、特願昭62-194947号に記載したように一般式(A)



(但し、式中Wは(α -OZ, β -H)又は(α -H,

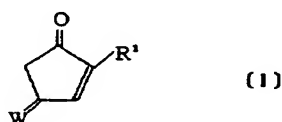
β -OZ), Uは(α -OZ', β -H)又は(α -H, β -OZ')である。Z及びZ'はそれぞれ水酸基の保護基を示すが、ZとZ'は互に同一でも異なっているてもよい。)で表される置換シクロペンタノン誘導体に一般式(B)



(但し、式中 R^1 は炭素数1~15の置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、MはLi, Na, K, Mg, Ca, Ti, Zr, Ni, Cu, Zn, Ag, Snより選ばれる金属又は該金属を含む基を示す。)

で表わされる求核試剤を反応させて、

一般式(I)

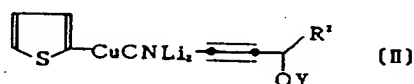


(但し、式中W及び R^1 は前記と同じ意味を示す。)で表わされる α -置換シクロペンテノン誘導体を製造する方法が挙げられる。

ここで、一般式(I)において、 R^1 及びWは

が挙げられる。

また、本発明の第2の出発原料である一般式(II)



で表わされる求核試剤は通常の方法で製造することができ、例えば、市販の2-チエニルシアノ銅リチウムと所定の有機リチウム試剤とを混合する方法等で製造することができる。

上記一般式(II)において、 R^1 及びYは上述した通りであるが、 R^1 として具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、アミル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、2-メチルヘキシル基、2-メチル-2-ヘキシル基、2-ヘキシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキシルメチル基、ヘキサ-4-イン-2-イル基、ヘプタ-4-イン-2-イル基、2,6-ジメチル-

前記した通りであるが、 R^1 としてはメチル基、エチル基、n-オクチル基、7-メトキシカルボニル-ヘプチル基、7-(1-エトキシエチル)ヘプチル基等の置換もしくは未置換のアルキル基、アリル基、(Z)-7-(テトラヒドロピラニル-2-オキシ)カルボニル-2-ヘプテニル基、(Z)-7-メトキシカルボニル-2-ヘプテニル基、(E)-7-メトキシカルボニル-5-ヘプテニル基、7-メトキシカルボニル-2,3-ヘプタジエニル基、(Z,E)-7-メトキシカルボニル-2,5-ヘプタジエニル基等の置換もしくは未置換のアルケニル基、プロパギル基、7-メトキシカルボニル-2-ヘプチニル基等の置換もしくは未置換のアルキニル基等が挙げられる。また、Wを規定するOZ基における水酸基の保護基Zとしては、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基のようなトリアルキルシリル基；メトキシメチル基、エトキシエチル基のようなアルコキシアルキル基；ベンジルメチルオキシメチル基のようなアラルキルオキシアルキル基；トリチル基；テトラヒドロピラニル基等

ヘプタ-5-エン-1-イル基、ペンタ-1-エン-1-イル基、ペンタ-2-エン-1-イル基、ヘキサ-1-エン-2-イル基、3-エトキシ-2-メチル-プロパン-2-イル基、エトキシエチル基、5-メトキシヘキシル基、6-メトキシ-2-ヘキシル基、ハロゲン化メチル基、ハロゲン化n-ブチル基、ハロゲン化n-ペンチル基、ハロゲン化ノニル基、フェニル基、ベンジル基、ハロゲン化フェニル基、n-ペンチルオキシメチル基、1-エトキシ-2-メチル-プロパン-2-イル基、フェノキシメチル基、ベンジロキシメチル基、p-クロルフェノキシメチル基、2-フェニルエチル基、ベンジロキシエチル基、p-フルオロフェノキシメチル基、フェニルアセチレニル基、m-クロルフェノキシメチル基、m-トリフルオロメチル-フェノキシメチル基、1-ブチル-シクロプロピル基、3-エチル-シクロペンチル基、ベンゾチオフェン-5-イル基、2-オクテニル基等が挙げられる。

また、Yは水酸基の保護基で前述の保護基Zと

同様の基を例示できる。この場合、保護基ZとYは同一であっても異なってもよい。

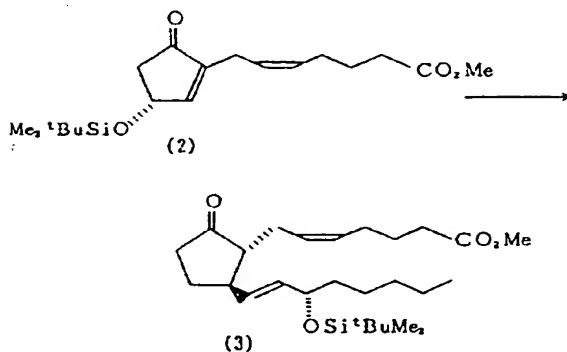
本発明は、上記一般式(Ⅰ)の α -置換シクロペンテノン誘導体と一般式(Ⅱ)の求核試剤とを反応させて、一般式(Ⅲ)で表わされる α 、 β -置換シクロペンタノン誘導体を得るものであるが、この場合、一般式(Ⅱ)の求核試剤の量は通常一般式(Ⅰ)の α -置換シクロペンテノン誘導体に対し0.5~4当量、特に0.8~1.8当量用いることが好ましい。

また、反応に当り、溶媒を用いることができるが、反応に用いられる溶媒としては反応を阻害しないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン、ヘキサン、ペンタン、ジエチルエーテル等が挙げられる。

なお、反応温度は通常-100~50℃、好ましくは-80~0℃であり、反応時間は通常5分~50時間である。

発明の効果

本発明によれば、医薬、農薬或いはその中間体、

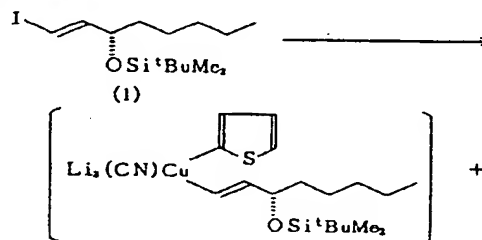


アルゴン雰囲気下、化合物(1) 276 mg (0.75ミリモル)を含むジエチルエーテル溶液2 mlを攪拌し、-78℃で $t\text{BuLi}$ 0.88 ml (1.5ミリモル、ペンタン中の濃度1.70 M)を加え、この温度で1時間攪拌した。次に、テトラヒドロフラン2 mlを加えた後、リチウム2-チエニルシアノクブラート2.21 ml (0.75ミリモル、テトラヒドロフラン中の濃度0.34 M)を加え、-78℃で20分間攪拌した。更に、-78℃で化合物(2) 176 mg (0.50ミリモル)を含むテトラヒドロフラン溶液3 mlを滴下し、1時間で室温に昇温

特にプロスタグランジン類やその合成中間体として有用な α 、 β -置換シクロペンタノン誘導体が従来よりも高収率で得ることができる。しかも、求核試剤中のアルキル鎖は全量有効である点や、チオフェンが揮発性のため生成物との分離が容易である点でも従来法よりも優れている。従って、かかる α 、 β -置換シクロペンタノン誘導体を経由することにより、プロスタグランジン E_1 及びプロスタグランジン E_2 などの医薬原体を安価に製造することができる。

以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に制限されるものではない。なお、下記式中、Meはメチル基、 $t\text{Bu}$ はターシャリブチル基を示す。

(実施例1)



した。反応後、飽和塩化アンモニウム水溶液10 mlとヘキサン10 mlを加え、室温で1時間攪拌した。有機層を分離した後、水層を更にヘキサン10 mlで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物(3) 268 mg (収率90%)を得た。化合物(3)の分析値を示す。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{CHCl}_3) \delta$ 0.13(s, 12H), 0.91と0.93(2s, 18H), 0.79-1.04(m, 3H), 1.15-2.79(m, 20H), 3.64(s, 3H), 3.91-4.21(m, 2H), 5.13-5.74(m, 2H).

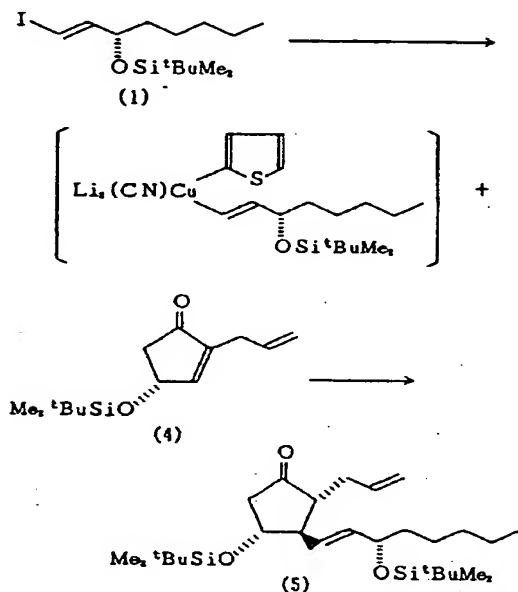
$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 215.0, 173.8, 136.5, 130.7, 128.8, 126.9, 73.7, 73.4, 54.0, 52.8, 51.4, 47.8, 38.6, 33.6, 31.9, 26.8, 26.0, 25.8, 25.5, 25.1, 24.8, 22.7, 18.3, 18.1, 14.0, -4.2, -4.5.

IR(neat): 2930, 1740, 1465, 1365, 1250, 840, 780(cm^{-1}).

$[\alpha]_D^{25} -49.3^\circ$ ($C=1.14$, CH_3OH)

なお、文献値に記載された (α) の値は
 -49.9° ($C=1.02$, CH, OH) [野依ら,
 ジャーナル・アメリカン・ケミカル・ソサイエ
 ティ(J. Am. Chem. Soc.), 107, 3348
 (1985)]である。

【実施例2】



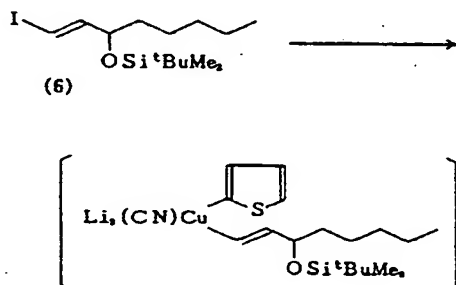
(3s, 1.2H), 1.04と1.06(2s, 1.8H), 0.82-
 1.13(m, 3H), 0.13-2.73(m, 1.4H), 3.87-
 4.24(m, 2H), 4.79-5.23(m, 2H), 5.25-
 6.00(m, 3H).

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 214.7, 136.5,
 135.2, 128.6, 117.1, 73.4, 72.8,
 53.5, 52.4, 47.6, 38.6, 31.9, 25.9,
 25.8, 25.0, 22.6, 18.2, 18.0, 14.0
 -4.2, -4.7.

Rf値 0.58(SiO_2 , TLC);

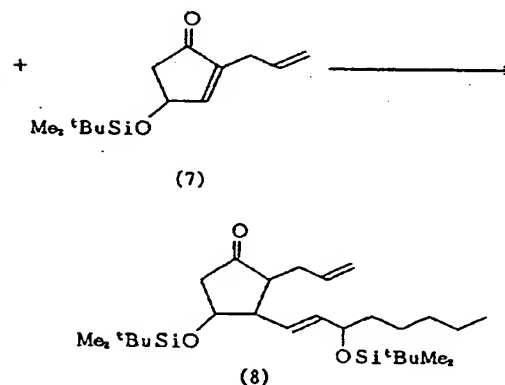
ヘキサン:エチルエーテル=5:1)

【実施例3】



アルゴン雰囲気下、化合物(1) 350 mg
 (0.952ミリモル)を含むジエチルエーテル溶
 液2 mlに $-78^\circ C$ で $tBuLi$ 1.12 ml (1.91
 ミリモル、ペンタン中の濃度1.70 M)を加え、
 この温度で1時間攪拌した。次に、テトラヒドロ
 フラン2 mlを加えた後、リチウム2-チエニルシ
 アノクープラート2.80 ml (0.952ミリモル、
 テトラヒドロフラン中の濃度0.34 M)を加え、
 $-78^\circ C$ で20分間攪拌した。更に、 $-78^\circ C$ で
 化合物(4) 160 mg (0.63ミリモル)を含むテ
 トラヒドロフラン溶液3 mlを滴下し、20分間攪
 拌した。次に、1時間かけて室温に昇温後、飽和
 塩化アンモニウム水溶液10 mlとヘキサン10 ml
 を加え1時間攪拌した。有機層を分離後、水層を
 更にヘキサン10 mlで抽出した。有機層を硫酸マ
 グネシウムで乾燥し、濃縮後シリカゲルカラムク
 ロマトグラフィーで精製して、化合物(5) 306
 mg (収率98%)を得た。化合物(5)の分析値を示
 す。

1H NMR(CCl_4 , PhH) δ 0.06, 0.09と0.13



アルゴン雰囲気下、化合物(6) [化合物(1)のラ
 セミ体] 8.09 g (22ミリモル)を含むジエチル
 エーテル溶液40 mlに $-78^\circ C$ で $tBuLi$ 25.9
 ml (44ミリモル、ペンタン中の濃度1.70 M)
 を加え、この温度で1時間攪拌した。次に、テト
 ラヒドロフラン40 mlを加えた後、リチウム2-
 チエニルシアノクープラート64.7 ml (22ミリ
 モル、テトラヒドロフラン中の濃度0.34 M)を
 加え、 $-78^\circ C$ で20分間攪拌した。更に、 $-78^\circ C$
 で化合物(7) [化合物(4)のラセミ体] 5.04 g

昭和63年5月19日

特許庁長官 小 川 邦 夫 殿

(20ミリモル)gを含むテトラヒドロフラン溶液40mlを滴下し、20分間攪拌した。次に、1時間かけて室温に昇温後、飽和塩化アンモニウム水溶液150mlとヘキサン100mlを加え、1時間攪拌した。有機層を分離後、水層を更にヘキサン100mlで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物(8)〔化合物(5)のラセミ体〕9.80g(収率99%)を得た。化合物(8)の分析値は化合物(5)と同じであった。

出願人 佐 藤 史 衛 (ほか1名)
代理人 弁理士 小 島 隆 司

1. 事件の表示

昭和63年特許願第57019号

2. 発明の名称

 α 、 β -置換シクロペンタノン誘導体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

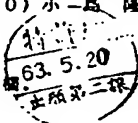
住 所 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1
氏 名 (398)日産化学工業 株式会社
代表者 中 井 武 夫

4. 代 理 人 〒104

住 所 東京都中央区銀座3丁目11番14号
ダバクリエートビル5階 電話(545)6454
氏 名 弁理士 (7930)小-島 隆 司

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

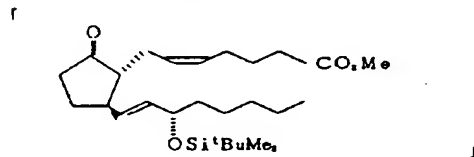


万 大 審 査 (小 川)

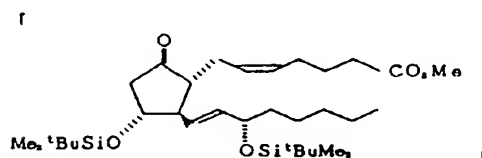
6. 補正の内容

(1) 明細書第4頁第3行目乃至第4行目、第7頁第2行目及び下から第2行目並びに第8頁第12行目の「二成分」の後にそれぞれ「連結」を挿入する。

(2) 同第17頁第3行目に



とあるのを



と訂正する。

(3) 同第18頁第11行目に「5.74(m, 2H)」

とあるのを「5.74(m, 4H)」と訂正する。

(4) 同第18頁第13行目に「73.7」とあるの

を「73.4」と訂正する。

(5) 同第18頁第14行目に「73.4」とあるのを「72.7」と訂正する。

(6) 同第21頁第2行目に「0.13」とあるのを「1.13」と訂正する。

(7) 同第21頁第9行目「-4.7.」の後に改行して次文を挿入する。

「IR(neat): 2940, 1745, 1465, 1365, 1255, 1115, 840 (cm⁻¹).
 [α]_D²⁰ -66.2°(C=0.90, CHCl₃).」

以 上

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)